Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-W. Löhr

Vergleich der Hämagglutinations- und Hämolysefähigkeit von menschlichen Karzinom- und Normalgewebsextrakten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Karl Ludwig Vollbrecht

aus Karolinenhorst

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. G.-W. Löhr

Vergleich der Hämagglutinations- und Hämolysefähigkeit von menschlichen Karzinom- und Normalgewebsextrakten

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps - Universität zu Marburg

vorgelegt von

Karl Ludwig Vollbrecht

aus Karolinenhorst

Marburg 1969

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 8.12.1969

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Professor Dr. rer. nat. P. Karlson

Referent: Professor Dr. med. N. Lang

Correferent: Professor Dr. med. R. Siegert

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Einleitung		5
Versuchsprogramm		8
Material und Methode		9
Eigene Ergebnisse		
I.	Reaktionsweise von Karzinom- und Normalgewebs=extrakten gegenüber menschlichen Erythrocyten	14
II.	Vergleich der Agglutinationsfähigkeit für A,B und O-Erythrocyten durch Karzinom- und Normal=gewebsextrakte	17
III.	Vergleich der Stärkegrade von Agglutinationen durch Karzinom- und Normalgewebsextrakte	22
IV.	Reaktionsdifferenz zwischen Ca- und No-Extrakten eines Patienten	24
V.	Eiweißgehalt der Gewebsextrakte	27
VI.	Verhalten der Agglutinations- und Hämolyse=fähigkeit von Gewebsextrakten nach Zusatz von Rinderalbumin	29
VII.	Vergleich der Reaktionsunterschiede zwischen Ca- und No-Gewebsextrakten vor und nach Albumin=zusatz	32
VIII.	Hitzeinaktivierbarkeit der Agglutinine und Hämolysine	36
IX.	Absorbierbarkeit der Agglutinine und Hämolysine durch Blutgruppensubstanz	37
X.	Reaktionsweisen von 3 Präcancerosen und ihren zugehörigen Normalgeweben	37
Diskussion		39
Zusammenfassung		41
Literaturangabe		43

Einleitung

Das Vorkommen von Hämagglutininen und Hämolysinen in tierischen und menschlichen Gewebsextrakten ist schon lange bekannt und wiederholt beschrieben worden. Gewebe verschiedenartigster Herkunft - unter anderem auch Tumorgewebe - wurden auf ihren Gehalt an Agglutininen oder Lysinen untersucht.
Die meisten Autoren bemühten sich, Verhalten und Wirkungsweise dieser Substanzen aufzuklären; nur wenige bearbeiteten Normal- und Tumorgewebe simultan und verglichen Qualität und Quantität der darin enthaltenen Agglutinine oder Lysine.
Zur besseren Übersicht möchten wir die bisherigen Ergebnisse über Gewebsagglutinine oder -lysine in Tumor- und Normalgewebsextrakten getrennt aufführen.

Hämolysine

1907 untersucht R.WEIL ausführlich Hämolysine in Hundetumoren und Normalgeweben. Er findet, daß Tumorgewebsextrakte stärkere Hämolysefähigkeit besitzen als Normalgewebsextrakte. Die hämolytische Aktivität der Normalgewebe führt er auf Isoagglutinine zurück, die mit dem Serum im Gewebe verblieben seien. Die vermehrte Hämolysefähigkeit der Tumorextrakte soll durch autolytische Abbauprodukte der Tumornekrosen bedingt sein.
1948 beschreibt L.GROSS Hämolysine im Mamma-Karzinom von Mäusen. Normales Mäusegewebe zeigte keine Hämolysefähigkeit.
1949 findet er auch in menschlichen malignen Tumoren Hämolysefähigkeit, während menschliche Normalgewebe und benigne Tumoren inaktiv seien oder nur zweifelhafte Hämolyse verursachten.

1952 vergleichen E.PONDER und J.NESMITH die Hämolysefähigkeit von Mäusemamma-Karzinomen und -normalgeweben. Die Spezifität und Thermolabilität der Hämolysine seien bei Karzinom wie Normalextrakten gleich; jedoch enthielten die Karzinomgewebe sehr viel mehr Lysine als die Normalgewebe.
1957/58 berichtet H.N.GREEN über starke hämolytische Aktivität der Lipoproteidfraktion eines Extraktes aus Rattensarkom, während entsprechende Extrakte aus normalem Lungen- und Milzgewebe der Ratte sehr viel schwächer hämolysierten.

1959 vergleichen L.ADELSBERGER und H.N.ZIMMERMANN die Hämolysefähigkeit von menschlichen Lungen-Karzinom und Normalgeweben für menschliche Erythrocyten. Die Karzinomextrakte hämolysierten konstant mit einem Titer bis 1:10; die Lysine seien durch Erhitzen für 30 Min auf 56°C nicht inaktivierbar; bis zum Auftreten der Lysis verstreiche eine Latenzzeit von 24 bis 72 Stunden; häufig gehe der Hämolyse eine Verklumpung der Erythrocyten voraus, meistens würden die Erythrocyten aller Blutgruppen betroffen. Die Hämolysefähigkeit von normalen Lungengeweben dagegen sei inkonstant, der Titer mit 1:2 geringer als bei Karzinomgeweben; das Lysin sei hitzelabil bei 56°C, und die Hämolyse trete schon in den ersten Stunden nach Incubation auf.

1960 berichten J.D.SHERMAN und Mitarbeiter über Hämolysine in künstlich hervorgerufenen Hamstersarkomen. Der nekrotische Teil der Tumoren soll geringere Hämolysefähigkeit besitzen als der lebende Teil. Normale Hamstergewebe hätten nicht schwächer als die Sarkomextrakte hämolysiert.
1963 bestätigen M.D.REYNOLDS und G.H.FRIEDELL die geringere Hämolysefähigkeit nekrotischer Bezirke gegenüber lebenden Teilen vom Hamstersarkom. Extrakte aus normalem Hamstergewebe jedoch sollen schwächer hämolysieren als Sarkomextrakte.
1964 trennen PONDER und Mitarbeiter durch Silica-Gel Dünnschichtchromatographie die Hämolysine aus Mäuse-Mammakarzinomen und -normalgeweben in je zwei Komponenten, die bei Karzinom- und Normalgeweben die gleiche Lage hätten. Die Intensität der beiden Komponenten sei jedoch bei Normalextrakten größer, während die Hämolysefähigkeit gewöhnlich in Karzinomextrakten stärker sei.

Hämagglutinine

1948 wird das Vorkommen eines Spezies-unspezifischen, sehr labilen Hämagglutinins in Gewebsextrakten zum ersten Male von M.H.SALAMAN beschrieben. Er findet in Mäuse-Sarkomen und normalen Mäusegeweben Hämagglutinine mit gleichen Eigenschaften. Quantitative Unterschiede werden nicht angegeben.
1952 erwähnen E.PONDER und J.NESMITH das Vorkommen von Hämagglutininen in frischen Mäusetumorextrakten; normale Mäusegewebe hätten schwächere Agglutinationsfähigkeit gezeigt.

1953 berichten A.WIENER und E.B.GORDON über einen Agglutinin=titer von 1:100 in dem Extrakt eines menschlichen Lymphosar=koms. Normales Nierengewebe desselben Menschen habe keine Ag=glutinationsaktivität gezeigt. Das Agglutinin soll dem Isoag=glutinin Anti-B ähneln, sei aber Spezies-unspezifisch.
1957/58 findet H.N.GREEN, daß Proteinextrakte aus Rattensarkom und menschlichen Tumoren eine sehr viel höhere Agglutinations=fähigkeit besäßen als entsprechende Extrakte aus normalen Rat=ten- und Menschengeweben. Die Agglutinine sollen zu den Lipo=proteiden gehören und einen Anteil Gamma-Globuline enthalten. Durch intratumorale Injektionen von Erythrocyten könne die Agglutinationsfähigkeit der Tumorextrakte auch gegen eigene Erythrocyten wesentlich gesteigert werden. H.N.GREEN entwik=kelte daraus die Vorstellung, daß es sich bei dem Agglutinin um einen echten Antikörper handele, den der Tumor selber bilde, und daß dieser sich dadurch gegen seine Umgebung immunologisch aggressiv verhalte.

Zusammenfassend ergeben die bisherigen Arbeiten über den Ver=gleich von Agglutininen oder Lysinen in Tumor- und Normalge=websextrakten folgendes Resultat:
Die meisten Autoren können keinen qualitativen Unterschied zwischen den Hämolysinen in Tumor- und Normalgeweben feststel=len. Beide Lysine sollen Erythrocyten der betreffenden Tier=spezies lysieren (WEIL, SHERMAN) oder speziesunspezifisch und bei der gleichen Temperatur hitzelabil sein (GROSS, PONDER); oder es wird berichtet, beide wären speziesspezifisch und thermostabil (GREEN). Lediglich L.ADELSBERGER und Mitarbeiter beschreiben unterschiedliches Verhalten der Lysine in Karzi=nom- und Normalgeweben.
Quantitative Unterschiede werden von fast allen Verfassern gefunden. Übereinstimmend wird angegeben, daß die Hämolyse=fähigkeit von Tumorextrakten größer sei als von Normalgewebs=extrakten (WEIL, GROSS, PONDER, GREEN, ADELSBERGER, REYNOLDS). Nur J.D.SHERMAN und Mitarbeiter finden gleiche Hämolyseakti=vität in beiden Extrakten.
Die Hämagglutinine in Karzinom- und Normalgeweben verhielten sich in beiden Geweben Spezies-unspezifisch (PONDER, SALAMAN, WIENER) oder "relativ speziesspezifisch" (GREEN), d.h. autologe

und homologe Erythrocyten werden bevorzugt agglutiniert. Die Agglutinine in beiden Extrakten erwiesen sich als thermolabil bei 56°C für 30 Min (PONDER, GREEN). Übereinstimmend wird berichtet, daß Tumorgewebe stärkere Agglutinationsaktivität gegen eigene und fremde Erythrocyten besitze als Normalgewebe (PONDER, WIENER, GREEN).

Versuchsprogramm

Wir untersuchten Extrakte aus Karzinomen und Normalgeweben, die vom gleichen Organ desselben Patienten stammen; also z.B. Colonkarzinom und Colonnormalgewebe eines Patienten, Magenkarzinom und normales Magengewebe eines anderen. Wir hatten so die Möglichkeit, auch Unterschiede zwischen Karzinom- und Normalgewebe desselben Menschen feststellen zu können. Die Gewebsextrakte wurden unter folgenden Gesichtspunkten untersucht:

1. Agglutinationsfähigkeit und Hämolysefähigkeit von Karzinom- und Normalgewebsextrakten für menschliche Erythrocyten der Blutgruppe A,B und O unter Beachtung von Blutgruppeneigenschaften des ABO-Systems der Gewebsextrakte sowie der agglutinierten Erythrocyten. Wir unterteilten in:
   a) "Erwartete Agglutination" als Agglutination von Erythrocyten, gegen die Isoagglutinine im Serum des Patienten vorhanden sind.
   b) "Unerwartete Agglutination" als Agglutination von Erythrocyten, gegen die normalerweise keine Isoagglutinine im Serum sind. Darunter fällt auch
   c) "Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe".
2. Vergleich der Agglutinationsstärke von Karzinom- und Normalgewebsextrakten.
3. Vergleich des Eiweißgehaltes von Karzinom- und Normalgewebsextrakten und Beziehung zwischen Eiweißgehalt und Agglutinations- oder Hämolysefähigkeit.
4. Vergleich der Hitzeinaktivierbarkeit der Agglutinine und Hämolysine in Karzinom- und Normalgewebsextrakten.
5. Vergleich des Einflusses von Rinderalbumin auf die Agglutinations- oder Hämolysefähigkeit von Karzinom- und Normalgewebsextrakten.

6. Versuch, die gegen A,B oder O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine oder Lysine in Ca- und No-Extrakten durch Zugabe von Blutgruppensubstanz A oder B zu inaktivieren.

Material und Methode

A. Gewebe

Verwendet wurde menschliches Karzinom- und Normalgewebe von 29 Patienten, die wegen Karzinomverdachtes operiert wurden. Tumor- und Normalgewebe wurden unmittelbar nach der Operation vom Operationspräparat entnommen. Das Tumorgewebe stammt vom makroskopisch sicher erkrankten Teil; das Normalgewebe vom Rande des Operationspräparates, der histologisch in jedem Falle frei von tumorösen Veränderungen war. Das Gewebe wurde entweder sofort nach Entnahme weiterverarbeitet oder zum späteren Gebrauch bei $-20^{\circ}C$ eingefroren.
Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung der 29 untersuchten Karzinome und ihrer zugehörigen Normalgewebe.

Tabelle 1

Karzinome			Normalgewebe	
n	erkranktes Organ	histologische Diagnose	n	Organ
4	Magen	Adeno - Ca	7	Magen
2	Magen	Ulcus - Ca		
1	Magen	Gallert - Ca		
1	Ileum	Adeno - Ca	1	Ileum
11	Rectum	Adeno - Ca	12	Rectum
1	Rectum	Plattenepithel - Ca		
5	Colon	Adeno - Ca	5	Colon
1	Gallenblase	Adeno - Ca	1	Gallenblase
1	Niere	hypernephroides Ca	1	Niere
1	Lunge	entdiff. Ca	1	Lunge
1	Penis	Plattenepithel - Ca	1	Penis

B. Herstellung des Gewebsextraktes

Von dem Gewebe wurden Darminhalt und Schleim durch mehrmaliges Waschen in Phosphatpuffer pH 7,4 und Abtrocknen mit Filtrierpapier entfernt; danach Fett und nekrotische Bezirke sorgfältig abpräpariert. Dann zerkleinerten wir das Gewebe mit der Schere und wuschen es abermals in Puffer 7,4, um es weitgehend von Blut- und Serumresten zu befreien. Nach Abtrocknen mit Filtrierpapier wurde jeweils ein Gramm Gewebe abgewogen und in vier Milliliter Puffer homogenisiert, so daß ein 20%iger Gewebsextrakt entstand. Wir benutzten zum Homogenisieren einen Bühler-Messerhomogenisator und zerkleinerten das Gewebe sechsmal eine halbe Minute bei ca 13000 U/Min mit Pausen von je einer halben Minute. Das Homogenat wurde dabei mit einer Kochsalz-Eis Kältemischung gekühlt. Der so gewonnene Extrakt wurde dreimal jeweils 20 Minuten mit 20 000 g (18 000 U/Min) in einer Kühlzentrifuge bei $+4^{\circ}C$ zentrifugiert. Die Sedimente verwarfen wir; der letzte Überstand stellte den fertigen Gewebsextrakt dar.

C. Erythrocyten

Die Erythrocyten gewannen wir aus frischem Citratblut von Blutspendern der Blutgruppen A_1, B und 0. Es wurde darauf geachtet, daß der Rhesusfaktor (D,d) bei untersuchtem Gewebe und verwendeten Erythrocyten übereinstimmte.
Blutzellen und Plasma trennten wir durch Zentrifugieren bei 2000 Umdrehungen/Min für 10 Minuten. Die Erythrocyten wurden dann dreimal in steriler, isotonischer Kochsalzlösung gewaschen. Aus dem letzten Erythrocytensediment stellten wir mit Kochsalzlösung eine 5%ige Suspension her. Nach spätestens 48 Stunden wurden die Suspensionen verworfen und aus frischem Blut neue hergestellt.

D. Ferner verwandten wir bei den Versuchen 20%iges Rinderalbumin sowie spezifische Blutgruppensubstanz A (aus Schweinemagenmukosa) und spezifische Blutgruppensubstanz B (aus Pferdemagenmukosa) des Biotest-Serum-Institutes Frankfurt am Main. 1 ml des standardisierten Blutgruppensubstanz-Präparates enthält 1 Transfusionseinheit. Eine Transfusionseinheit ist die Menge Blutgruppensubstanz, die notwendig ist, um bei 400 ml

menschlichen Blutes der Gruppe O den Antikörpertiter im Serum auf ungefähr 1/4 des Ausgangswertes zu senken.

E. Versuchsanordnung

Alle Versuche wurden als Objektträger-Agglutinationen oder -Hämolysen ausgeführt. Wir bedruckten Objektträger mit Stearinringen gleicher Größe, die so bemessen waren, daß die Gesamtmenge der Reaktionssubstanzen darin gerade einen den Ring ausfüllenden stehenden Tropfen bildete, der eine gute Durchmischung der einzelnen Anteile beim Schütteln gewährleistete. Wir wählten diese Methode, da es hierbei möglich ist, mit sehr geringen Extraktmengen auszukommen.
Im Einzelversuch brachten wir auf einen Objektträger
0,03 ml Gewebsextrakt, dazu in den entsprechenden Versuchen
0,01 ml Albumin oder Blutgruppensubstanz. Dazu
0,01 ml 5%iger Ery-Suspension und füllten in jedem Falle mit Puffer auf 0,06 ml Gesamtmenge auf.
Gewebsextrakt und Blutgruppensubstanz wurden für die Absorptionsversuche zunächst eine Stunde bei Zimmertemperatur unter Schütteln in einer feuchten Kammer incubiert; danach erst gaben wir die Erythrocyten zu.
Die Objektträger wurden dann in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur 24 Stunden lang geschüttelt. Die Ergebnisse kontrollierten wir in den ersten Stunden laufend und lasen nach 24 Stunden endgültig ab.
Alle Versuche wurden dreifach ausgeführt; ferner liefen bei jeder Versuchsserie Leerversuche mit, die alle Ingredienzien außer dem Gewebsextrakt enthielten.

F. Versuche

Die folgende Tabelle zeigt die Versuche, die mit jedem Karzinom- und Normalgewebsextrakt durchgeführt wurden.

Tabelle 2

Versuch Nr.		Gewebs= extrakt (ml)	Gewebsextr. inaktiviert (ml)	Puffer pH 7,4 (ml)	Albumin 20% (ml)	Blutgruppen subst.(ml)* A	B	0,01 ml Ery 5% Blutgr.
	a	0,03	-	0,02	-	-	-	A
1	b	0,03	-	0,02	-	-	-	B
	c	0,03	-	0,02	-	-	-	0
	a	0,03	-	0,01	0,01	-	-	A
2	b	0,03	-	0,01	0,01	-	-	B
	c	0,03	-	0,01	0,01	-	-	0
	a	0,03	-	0,01	-	0,01	-	A
3	b	0,03	-	0,01	-	0,01	-	B
	c	0,03	-	0,01	-	0,01	-	0
	a	0,03	-	0,01	-	-	0,01	A
4	b	0,03	-	0,01	-	-	0,01	B
	c	0,03	-	0,01	-	-	0,01	0
	a	-	0,03	0,02	-	-	-	A
5	b	-	0,03	0,02	-	-	-	B
	c	-	0,03	0,02	-	-	-	0
	a	-	0,03	0,01	0,01	-	-	A
6	b	-	0,03	0,01	0,01	-	-	B
	c	-	0,03	0,01	0,01	-	-	0

* 1 ml des Präparates enthält 1 Transfusionseinheit Blutgrup= pensubstanz (Definition s. o.).

G. Bewertung der Agglutinationen

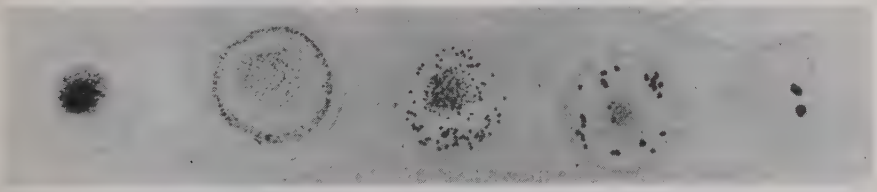
Wir teilten die vorkommenden Agglutinationen in 10 Stärkegrade ein. Grad 1 ist die schwächste, mit bloßem Auge gerade gut er= kennbare Agglutination, Grad 10 die stärkste vorkommende. Die Beurteilung erfolgte nach Größe und Anzahl der Agglutinate so= wie dem Vorkommen nicht agglutinierter Erythrocyten. Die Größe der Agglutinate wurde mit einer Lupe gemessen. Die Abweichung innerhalb der drei Parallelversuche war sehr gering und erreich= te nur selten die Größe eines ganzen Grades. Wenn von den drei Parallelversuchen nur zwei übereinstimmten, so wurde deren

Agglutinationsgrad als Ergebnis angenommen.
Die folgende Tabelle gibt die Einteilung der Agglutinationsstärke in die Grade 1 bis 10 an.

Tabelle 3

Aggl.-Stärke Grad	Mittlere Größe der Agglutinate	Anzahl der Agglutinate	Vorkommen nicht aggl. Ery.
1	0,1 - 0,2 mm	unzählbar	(+)
2	0,2 - 0,3 mm	unzählbar	(+)
3	0,3 - 0,4 mm	unzählbar	-
4	0,4 - 0,5 mm	unzählbar	-
5	0,5 - 0,6 mm	unzählbar	-
6	0,6 - 0,8 mm	unzählbar	-
7	> 0,8 mm	> 20	-
8	> 0,8 mm	10 - 20	-
9	> 0,8 mm	5 - 10	-
10	> 0,8 mm	1 - 5	-

Die folgende Abbildung zeigt verschieden starke Agglutinationen von menschlichen Erythrocyten durch menschliche Gewebsextrakte. Der entsprechende Stärkegrad ist am Fuß der Abbildung angegeben.



1 3 6 8 10

Eigene Ergebnisse

I. Reaktionsweise von Karzinom- und Normalgewebsextrakten gegenüber menschlichen Erythrocyten

1. Häufigkeit von Agglutinations- und Hämolysefähigkeit unter 29 Karzinom- und 29 Normalgewebsextrakten

Von 29 untersuchten Karzinomextrakten verursachten:

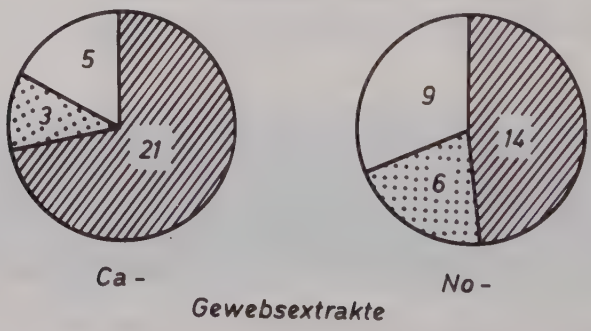
Agglutination von menschlichen Erythrocyten . .	21 Extrakte
Hämolyse von menschlichen Erythrocyten	3 Extrakte
keine Reaktion mit menschlichen Erythrocyten .	5 Extrakte

Von 29 zugehörigen Normalgeweben verursachen:

Agglutination von menschlichen Erythrocyten . .	14 Extrakte
Hämolyse von menschlichen Erythrocyten	6 Extrakte
keine Reaktion mit menschlichen Erythrocyten .	9 Extrakte

Abb. 1

Anzahl der agglutinierenden, hämolysierenden und inaktiven Gewebsextrakte unter 29 Ca- und 29 No-Extrakten



schraffiert: Anzahl der agglutinierenden Extrakte
punktiert: Anzahl der hämolysierenden Extrakte
weiß: Anzahl der inaktiven Extrakte.

Karzinomgewebe haben zu einem höheren Prozentsatz Agglutinationsfähigkeit als Normalgewebe. Es agglutinieren:

Ca-Gewebsextrakte zu 72%* (21 von 29)
No-Gewebsextrakte zu 48% (14 von 29)
Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

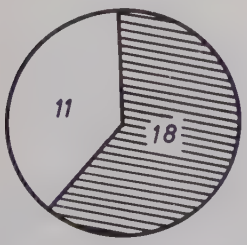
2. Vergleich der Reaktionsweise von Karzinom- und Normalgewebe desselben Patienten

Den Vergleich der Reaktionsweise von Karzinom- und Normalgewebsextrakten der 29 untersuchten Gewebspaare zeigt die folgende Tabelle (ein "Gewebspaar" bedeutet Karzinom- und Normalgewebe eines Patienten).

Tabelle 4

Reaktion des Karzinom-Gewebes	gesunden Gewebes	Anzahl der Gewebspaare dieser Reaktionsweise
Agglutination	Agglutination	13 Gewebspaare
Hämolyse	Hämolyse	2 Gewebspaare
keine Reaktion	keine Reaktion	3 Gewebspaare
Agglutination	keine Reaktion	6 Gewebspaare
Agglutination	Hämolyse	2 Gewebspaare
Hämolyse	Agglutination	1 Gewebspaar
keine Reaktion	Hämolyse	2 Gewebspaare

Abb. 2
Anzahl der Gewebspaare, bei denen Ca- und No-Gewebsextrakte gleiche oder verschiedene Reaktionsweisen zeigen.



schraffiert: Karzinom- und Normalgewebe eines Gewebspaares zeigen gleiche Reaktion
weiß: Karzinom- und Normalgewebe eines Gewebspaares zeigen verschiedene Reaktionsweisen

Bei 62% (18 von 29) aller untersuchten Gewebspaare zeigen Karzinom- und Normalgewebsextrakte gleiche Reaktionsweise:

* Hier wie im folgenden handelt es sich um approximative, unter Berücksichtigung des Fehlers der kleinen Zahl zu wertende Prozentwerte.

bei 13 Gewebspaaren Agglutination,
bei 2 Gewebspaaren Hämolyse und
bei 3 Gewebspaaren Inaktivität.

Bei 38% (11 von 29) aller untersuchten Gewebspaare zeigen Karzinom- und Normalgewebsextrakte verschiedene Reaktionsweisen (vgl. Tab.4).

3. Gegenüberstellung von Reaktionsweise der Gewebspaare, Organzugehörigkeit und histologischer Diagnose des Tumors

Die folgende Tabelle zeigt die Reaktionsweise von 29 Karzinomen und ihren zugehörigen Normalgeweben sowie Organzugehörigkeit und histologische Diagnose des Karzinoms.

Tabelle 5

Reaktion des Karzinom-Gewebes	gesunden Gewebes	Anzahl der Organ-Paare	histologische Diagnose des Ca
Agglutination	Agglutination	6 Rectum 5 Colon 1 Gallenbl. 1 Penis	11 Adeno-Ca 2 Plattenepithel-Ca
Agglutination	keine Reaktion	4 Rectum 1 Ileum 1 Lunge	5 Adeno-Ca 1 entdiff. Ca der Lunge
keine Reaktion	keine Reaktion	2 Rectum 1 Niere	2 Adeno-Ca 1 hyperneph.Ca
Hämolyse	Hämolyse	2 Mägen	2 Ulcus-Ca
Agglutination	Hämolyse	2 Mägen	2 Adeno-Ca
Hämolyse	Agglutination	1 Magen	1 Gallert-Ca
keine Reaktion	Hämolyse	2 Mägen	2 Adeno-Ca

Aus der Tabelle 5 ist zu entnehmen:

1. Hämolysefähigkeit haben nur Magengewebspaare. Von 7 untersuchten Magengewebspaaren zeigen bei allen 7 entweder Karzinom- oder Normalgewebsextrakte oder beide Hämolysefähigkeit.

   Aussagen über die Häufigkeit der Hämolyse bei Ca- oder No-Gewebsextrakten sowie über Beziehungen zur Art des Karzi-

noms lassen sich wegen der geringen Zahl der hämolysieren= den Gewebspaare nicht machen.

2. Innerhalb der 22 nicht hämolysierenden Ca- und No-Gewebs= paare lassen sich ebenfalls keine Zusammenhänge zwischen Organzugehörigkeit, Karzinomtyp und Reaktionsweise der Gewebe erkennen.

II. Vergleich der Agglutinationsfähigkeit für A,B und O-Ery= throcyten durch Karzinom- und Normalgewebsextrakte

Während die Hämolyse durch Karzinom- und Normalgewebsextrakte immer alle drei zugefügten Erythrocyten-Arten (Ery der Blut= gruppe A,B und O) betrifft, beschränkt sich die Agglutination häufig nur auf eine oder zwei Erythrocyten-Arten unterschied= licher Kombination.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der Karzinom- und Nor= mal-Extrakte der Blutgruppe A,B und O, die in unterschiedli= cher Zahl und Kombination A,B und O-Erythrocyten agglutinie= ren.

Tabelle 6

		Blutgruppe der Ca-Extrakte			No-Extrakte		
		A	B	O	A	B	O
Agglutination mit Ery=	A-allein	3	2	1	1	2	1
throcyten der Blutgruppe:	B-allein	4	-	-	7	-	-
	O-allein	-	-	-	-	-	-
	A und B	1	-	2	-	-	3
	A und O	-	1	-	-	-	-
	B und O	2	-	-	-	-	-
	A und B und O	4	-	1	-	-	-

Aus der Tabelle 6 ist zu entnehmen:

1. Häufigkeit der Agglutinationen von 1,2 oder 3 Erythrocyten-Arten durch Ca- und No-Gewebsextrakte

Von 21 agglutinierenden Ca-Extrakten agglutinieren:

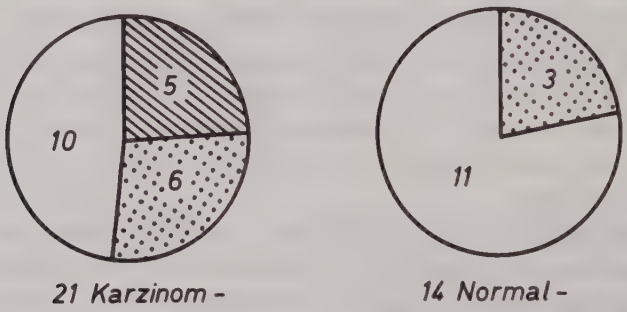
nur eine Erythrocyten-Art . . . 10 Extrakte
zwei Erythrocyten-Arten . . . . 6 Extrakte
drei Erythrocyten-Arten . . . . 5 Extrakte

Von 14 agglutinierenden Normalextrakten agglutinieren:

nur eine Erythrocyten-Art . . . 11 Extrakte
zwei Erythrocyten-Arten . . . . 3 Extrakte
drei Erythrocyten-Arten . . . . 0 Extrakte

Abb. 3

Anzahl der Gewebsextrakte von 21 Ca- und 14 No-Extrakten, die eine, zwei oder drei Erythrocyten-Arten des ABO-Systems agglutinieren.



schraffiert: Gewebsextrakt agglutiniert drei Ery-Arten
punktiert: Gewebsextrakt agglutiniert zwei Ery-Arten
weiß: Gewebsextrakt agglutiniert nur eine Erythrocyten-Art

Karzinomgewebe agglutinieren häufiger als Normalgewebe mehrere Erythrocyten-Arten zugleich (statistisch nicht signifikant).

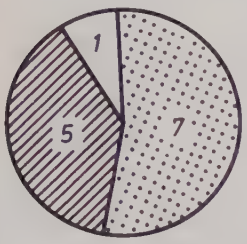
2. Vergleich der durch Karzinom- und Normalextrakte eines Gewebspaares agglutinierten Erythrocyten-Kombinationen

Von 13 Gewebspaaren, bei denen sowohl Karzinom- wie Normalextrakte Agglutinationsfähigkeit besitzen, agglutinieren:

Ca- und No-Extrakte nur gleiche Ery-Arten bei . . 7 Extrakten
Ca- und No-Extrakte die gleichen Ery-Arten, Ca-Extrakte darüber hinaus noch weitere bei . . . 5 Extrakten
Ca- und No-Extrakte gleiche Anzahl von Ery-Arten, aber von verschiedener Blutgruppe bei . . 1 Extrakt

Abb. 4

Anzahl der Gewebspaare, bei denen Ca- und No-Extrakte gleiche oder unterschiedliche Erythrocyten-Kombinationen agglutinieren.



punktiert: Ca- und No-Extrakte agglutinieren die gleichen Erythrocyten-Arten

schraffiert: Ca- und No-Extrakte agglutinieren die gleichen Ery-Arten, Ca-Extrakte darüber hinaus noch weitere

weiß: Ca- und No-Extrakte agglutinieren nur verschiedene Ery-Arten.

Wenn sowohl Karzinom- wie Normalgewebsextrakte eines Patienten Agglutinationsfähigkeit besitzen, so agglutinieren sie zu 92% (12 von 13 Paaren) die gleichen Erythrocyten. Darüber hinaus agglutiniert Karzinomgewebe zu 38% (5 von 13 Paaren) noch zusätzlich weitere Erythrocyten-Arten als der entsprechende Normalgewebsextrakt.

3. Beziehung zwischen den Blutgruppeneigenschaften der Gewebsextrakte und der von ihnen agglutinierten Erythrocyten

Um die Agglutination von A,B oder O-Erythrocyten durch Gewebsextrakte der Blutgruppe A,B oder O miteinander vergleichen zu können, unterteilten wir die Agglutinationen in Erwartete und Unerwartete sowie die Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe. (S. auch Versuchsprogramm)
Die folgende Tabelle zeigt die Blutgruppe von Gewebe und agglutinierten Erythrocyten für Erwartete und Unerwartete Agglutinationen sowie Agglutinationen von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe.

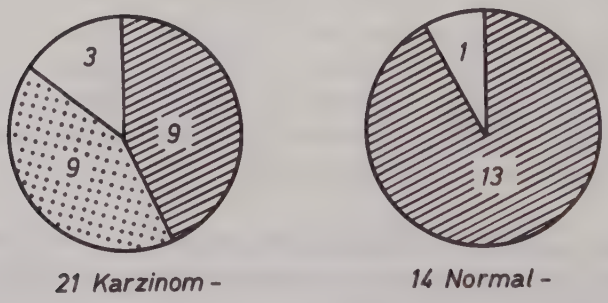
Tabelle 7

	Blutgruppe des Gewebsextraktes		
Blutgruppe der Erythrocyten bei	A	B	O
Erwarteter Agglutination	B	A	A,B
Unerwarteter Agglutination	A,O	B,O	O
Aggl. von Ery der eigenen Blutgruppe	A	B	O

a) Häufigkeit der Erwarteten und Unerwarteten Agglutinationen bei Ca- und No-Gewebsextrakten

Von 21 agglutinierenden Karzinomextrakten verursachen:
nur Erwartete Agglutination . . . . . 9 Extrakte
Erwartete und Unerwartete Agglutination . . 9 Extrakte
nur Unerwartete Agglutination . . . . . 3 Extrakte
Von 14 agglutinierenden Normalgewebsextrakten verursachen:
nur Erwartete Agglutination . . . . . 13 Extrakte
nur Unerwartete Agglutination . . . . . 1 Extrakt

Abb. 5
Anzahl der agglutinierenden Ca- und No-Gewebsextrakte, die Erwartete oder Unerwartete Agglutinationen hervorrufen.



schraffiert: Extrakte, die nur Erwartete Agglutination bewirken

punktiert: Extrakte, die Erwartete und Unerwartete Agglutination bewirken

weiß: Extrakte, die nur Unerwartete Agglutination bewirken

Aus der Abbildung 5 ist zu ersehen:

1. Erwartete Agglutinationen sind bei Karzinom- und Normalgewebsextrakten häufiger als Unerwartete. Es verursachen:
Erwartete Agglutinationen 85% (18 v.21) aller aggl.Ca-Extr.
92% (13 v.14) aller aggl.No-Extr.
Unerwartete Agglutinationen 57% (12 v.21) aller aggl.Ca-Extr.
7% (1 v.14) aller aggl.No-Extr.

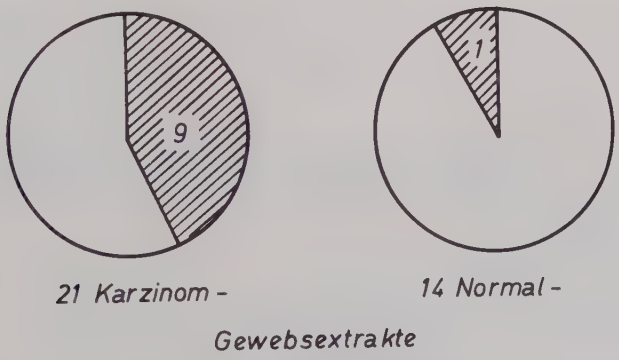
2. Erwartete Agglutinationen treten bei Ca- und No-Gewebsextrakten fast gleich häufig auf. (Ca 85%, No 92% aller aggl. Extrakte)
3. Unerwartete Agglutinationen treten bei Ca-Extrakten häufiger als bei No-Extrakten auf. (Ca 57%, No 7% aller aggl. Extrakte)
   Der Unterschied ist statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}01$)

b) Häufigkeit der Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe durch Karzinom- und Normalgewebsextrakte

Agglutination von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe verursachen

von 21 agglutinierenden Ca-Extrakten . . . 9 Extrakte (43%)
von 14 agglutinierenden No-Extrakten . . . 1 Extrakt (7%)

Abb. 6
Anzahl der Ca- und No-Extrakte, die Erythrocyten der eigenen Blutgruppe agglutinieren.



schraffiert: Extrakte, die Ery der eigenen Blutgruppe agglutinieren
weiß: Extrakte, die Ery der eigenen Blutgruppe nicht agglutinieren

Karzinomextrakte agglutinieren häufiger Erythrocyten der eigenen Blutgruppe als Normalgewebsextrakte (43% gegenüber 7%). Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

c) Vergleich der durch Karzinom- und Normalextrakte eines Gewebspaares verursachten Kombinationen von Erwarteten und Unerwarteten Agglutinationen

Die folgende Tabelle zeigt die Kombination von Erwarteten und Unerwarteten Agglutinationen unter 13 Gewebspaaren, bei denen sowohl Ca- wie Normalgewebe Agglutinationsfähigkeit besitzen.

Tabelle 8

Agglutinationen durch Ca-Extrakte	No-Extrakte	Anzahl der Gewebspaare dieser Reaktionsweise
Erwartete	Erwartete	6 Gewebspaare
Erwartete + Unerwartete	Erwartete	5 Gewebspaare
Unerwartete	Erwartete	1 Gewebspaar
Unerwartete	Unerwartete	1 Gewebspaar

Aus der Tabelle 8 ist zu entnehmen:

1. Wenn sowohl Ca- als auch No-Extrakt eines Patienten Agglutinationsfähigkeit besitzen, so verursachen bei 84% (11 von 13 Paaren) aller Gewebspaare beide Extrakte Erwartete Agglutinationen.
2. Unerwartete Agglutinationen kommen fast nur bei den Karzinomextrakten der Gewebspaare vor. Unerwartete Agglutinationen haben
   nur die Ca-Extrakte bei . . . . 6 von 13 Paaren = 46%
   sowohl Ca- wie No-Extrakte bei 1 von 13 Paaren = 7%

Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

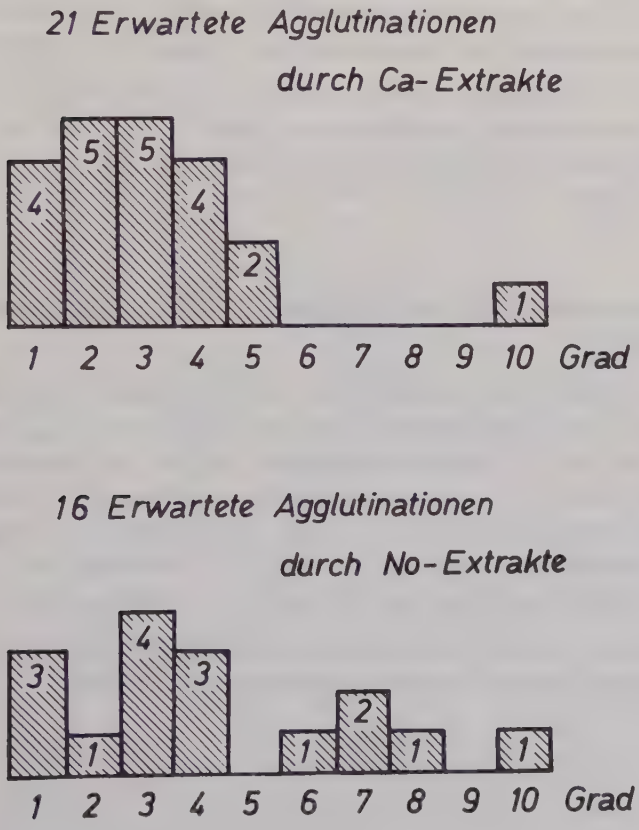
III. Vergleich der Stärkegrade von Agglutinationen durch Karzinom- und Normalgewebsextrakte

Wir teilten wie oben beschrieben die vorkommenden Agglutinationen in Stärkegrade 1 bis 10 ein, wobei Grad 1 die schwächste erkennbare und Grad 10 die stärkste vorkommende Agglutination bezeichnen. In der Paralleldissertation (Sigrid Vollbrecht) stellten wir bereits fest, daß Erwartete Agglutinationen im Mittel höhere Stärkegrade erreichen als Unerwartete.

Deshalb wollen wir die Stärkegrade der beiden Agglutinations=möglichkeiten getrennt vergleichen.
Unerwartete Agglutinationen kommen fast nur bei Karzinom-Extrakten vor, so daß ein Vergleich nur zwischen den Erwarteten Agglutinationen von Ca-und No-Extrakten möglich ist.

1. Vergleich der Stärkegrade von 21 Erwarteten Agglutinationen durch Ca-Extrakte und 16 Erwarteten Agglutinationen durch No-Extrakte

Abb. 7
Stärke der Erwarteten Agglutinationen bei Ca- und No-Extrakten



Die Höhe der Säulen sowie die Ziffer darin bezeichnen die Anzahl der Agglutinationen des Stärkegrades, welcher am Fuße der Säule angegeben ist.
Aus der Abbildung 7 läßt sich kein Unterschied zwischen den Stärkegraden der Erwarteten Agglutinationen durch Ca- oder No-Extrakte erkennen.

2. Vergleich der Stärke der Erwarteten Agglutinationen bei Ca- und No-Extrakten eines Patienten

Von 11 Gewebspaaren verursachen sowohl Karzinom- als auch Normalgewebsextrakte Erwartete Agglutinationen.
Darunter sind die Agglutinationen

bei Ca- und No-Extrakten gleich stark bei . 4 Gewebspaaren
bei Ca- stärker als bei No-Extrakten bei . . 3 Gewebspaaren
bei No- stärker als bei Ca-Extrakten bei . . 4 Gewebspaaren

Unter 11 Gewebspaaren, deren Karzinom- und Normalgewebe Erwartete Agglutinationen bewirken, sind diese gleich häufig bei Ca-Extrakten stärker, bei No-Extrakten stärker oder bei beiden gleich stark.

IV. Reaktionsdifferenz zwischen Ca- und No-Extrakten eines Patienten

Unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Anzahl und Art der agglutinierten Erythrocyten sowie der Stärke der Agglutinationen kann man die Reaktionsweisen von Ca- und No-Geweben eines Patienten in folgende "Reaktionsdifferenzen" einteilen:

1. gleiche Reaktion bei Ca- und No-Extrakt eines Paares
2. stärkere Reaktion bei Ca- als bei No-Extrakten
3. stärkere Reaktion bei No- als bei Ca-Extrakten

Die folgende Tabelle zeigt, welche Reaktionen von Ca- und No-Extrakten wir als gleich oder stärker bewerteten.

Tabelle 9

	Reaktion von Ca-Extrakt		No-Extrakt	Anzahl der Paare dieser Reaktionsweise
Ca und No gleich stark	Hämolyse		Hämolyse	2
	Erwartete Aggl.	=	Erwartete Aggl.	3
	Unerwartete Aggl.	=	Unerwartete Aggl.	1
	keine Reaktion		keine Reaktion	3
Ca stärker als No	Agglutination		keine Reaktion	6
	Erwartete Aggl.	>	Erwartete Aggl.	1
	Erwartete Aggl. Unerwartete Aggl.	>	Erwartete Aggl.	1
	Erwartete Aggl.	>	Erwartete Aggl.	
	Erwartete Aggl.	=	Erwartete Aggl.	1
	Unerwartete Aggl.			
	Erwartete Aggl. Unerwartete Aggl.	=	Erwartete Aggl.	1
No stärker als Ca	Erwartete Aggl.	<	Erwartete Aggl.	1
	Erwartete Aggl.	<	Erwartete Aggl.	1
	Erwartete Aggl.	=	Erwartete Aggl.	
	keine Reaktion		Hämolyse	2

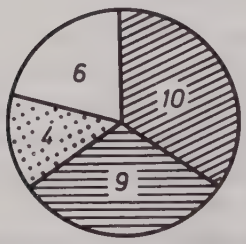
Die Zeichen (> < =) in Tabelle 9 beziehen sich auf die Stärke der Agglutinationen.

Aus der Tabelle 9 ist zu entnehmen:
Nach der oben genannten Bewertung sind die Reaktionen unter 29 Gewebspaaren

bei Ca- stärker als dem zugehörigen No-Extrakt bei 34%
bei No- stärker als dem zugehörigen Ca-Extrakt bei 14%
bei Ca- und No-Extrakt gleich stark bei 31%

Nicht vergleichbare Reaktionen haben 15,5% (6 von 29) aller untersuchten Gewebspaare.

Abb. 8
Reaktionsdifferenzen zwischen Ca- und No-Extrakt eines Patienten



schräg schraffiert: Reaktion des Ca-Extraktes stärker als die des No-Extraktes
waagerecht schraffiert: Reaktion von No- und Ca-Extrakten gleich stark
punktiert: Reaktion des No-Extraktes stärker als die des Ca-Extraktes
weiß: Reaktionen von No- und Ca-Extrakten nicht vergleichbar.

Karzinom-Extrakte zeigen bei einem Drittel aller untersuchten Gewebspaare stärkere Reaktionen als die zugehörigen Normalgewebsextrakte.

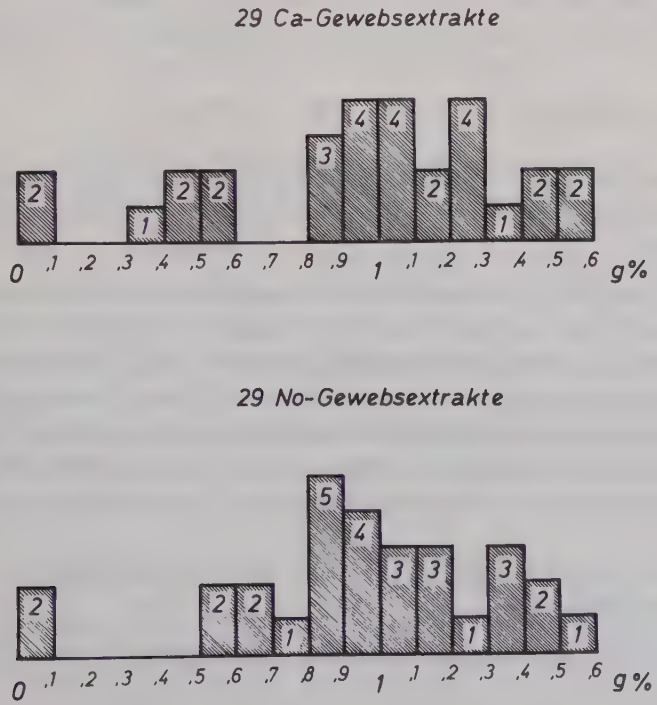
V. Eiweißgehalt der Gewebsextrakte

1. Vergleich des Eiweißgehaltes von Ca- und No-Gewebsextrakten

Der Eiweißgehalt aller Gewebsextrakte wurde mittels der Biuretmethode photometrisch bestimmt.

a) Die folgende Abbildung zeigt den Eiweißgehalt von 29 untersuchten Karzinom- und 29 Normalgewebsextrakten.

Abb. 9
Eiweißgehalt von 29 Ca- und 29 No-Extrakten



Die Höhe der Säulen sowie die Ziffern darin bezeichnen die Anzahl der Gewebsextrakte des Eiweißgehaltes, der am Fuße der Säule angegeben ist.

Die Verteilungskurven des Eiweißgehaltes von Ca-Extrakten und No-Extrakten lassen in ihrem Verlauf keinen wesentlichen Unterschied erkennen.
Der mittlere Eiweißgehalt von Ca- und von No-Gewebsextrakten ist fast gleich groß.

b) Beim Vergleich des Eiweißgehaltes von Karzinom- und Normalgewebsextrakten jeweils eines Patienten findet man: Von 29 Gewebspaaren

- haben fast gleichen Eiweißgehalt ($\triangle < 0{,}1$ mg%) . . 6 Paare
- ist der Eiweißgehalt des Ca-Extraktes größer als der des zugehörigen Normal-Extraktes bei . . . 12 Paaren
- ist der Eiweißgehalt des No-Extraktes größer als der des zugehörigen Ca-Extraktes bei . . . . 11 Paaren

Unter 29 Gewebspaaren ist gleich häufig der Eiweißgehalt des Ca-Gewebes (11 von 29 = 38%) oder der des No-Gewebes (12 von 29 = 41%) höher als der Eiweißgehalt des zugehörigen Gewebspartners.
Gleichen Eiweißgehalt haben 21% der Gewebspaare.

2. Beziehung zwischen Eiweißgehalt und Agglutinations- oder Hämolysefähigkeit von 29 Karzinom- und 29 Normalgewebsextrakten

Beim Vergleich von Eiweißgehalt und Agglutinations- oder Hämolysefähigkeit der untersuchten Karzinomgewebe sowie der Normalgewebe läßt sich kein Zusammenhang zwischen Höhe des Eiweißgehaltes und Reaktionsweise feststellen. Auch bei Unterteilung der Agglutinationen in Erwartete und Unerwartete findet sich keine Beziehung zwischen Reaktionstyp und Eiweißgehalt der Gewebsextrakte.) (Vgl. Paralleldissertation Sigrid Vollbrecht.)

3. Vergleich von Eiweißdifferenz und Reaktionsdifferenz eines Gewebspaares

Um zu sehen, ob der unterschiedliche Eiweißgehalt von Karzinom-

und Normalgewebsextrakten eines Patienten eine Erklärung für die unterschiedliche Reaktionsweise der beiden Gewebe gibt, werden in der folgenden Tabelle Eiweißdifferenz und Reaktionsdifferenz eines Gewebspaares einander gegenübergestellt. (Definition der Reaktionsdifferenz s. Tab. 9)

Tabelle 10

Anzahl der Gewebspaare von angegebener Reaktions- und Eiweißdifferenz

Reaktionsdifferenz:	Eiweiß - Differenz Ca > No	No > Ca	Ca = No
Ca stärker als No	4	3	3
No stärker als Ca	1	1	2
Ca und No gleich stark	5	3	1

Die Tabelle 10 läßt keinen Zusammenhang zwischen Eiweißdifferenz und Reaktionsdifferenz von Karzinom- und Normalgewebsextrakten eines Gewebspaares erkennen.
Der Gehalt an agglutinierenden oder hämolysierenden Substanzen im Karzinom- und Normalgewebe desselben Patienten geht nicht parallel mit dem Eiweißgehalt der Extrakte.

VI. Verhalten der Agglutinations- und Hämolysefähigkeit von Gewebsextrakten nach Zusatz von Rinderalbumin

Zu allen Gewebsextrakten wurde Rinderalbumin zugefügt und die Veränderungen der Agglutinations- oder Hämolysefähigkeit der Gewebsextrakte geprüft (Versuch 2, Tab. 2).
Das Verhalten der Agglutinine oder Lysine auf Zusatz von Albumin wurde bereits in der Paralleldissertation beschrieben; hier sollen nur die Unterschiede oder Gemeinsamkeiten der Reaktionen von Karzinom- und Normalgewebsextrakten erörtert werden.

1. Veränderung der Reaktionen von 29 Ca- und 29 No-Extrakten durch Albuminzusatz

Von 29 Ca-Extrakten werden durch Albuminzusatz:

die bestehenden Agglutinationen stärker oder es treten neue Agglutinationen auf bei . 14 Extrakten

die Reaktionen nicht verändert bei . . . . . 14 Extrakten

Hämolyse- zu Agglutinationsfähigkeit bei . . 1 Extrakt

Von 29 No-Extrakten werden durch Albuminzusatz:

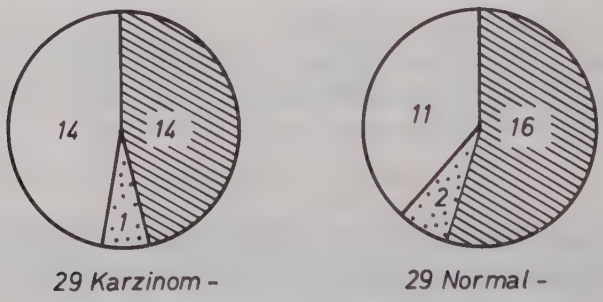
die bestehenden Agglutinationen stärker oder es treten neue Agglutinationen auf bei . 16 Extrakten

die Reaktion nicht verändert bei . . . . . 11 Extrakten

Hämolysefähigkeit zu Inaktivität bei . . . . 2 Extrakten

Abb. 10

Anzahl der Ca- und No-Gewebsextrakte, deren Reaktionen durch Zusatz von Rinderalbumin verändert oder nicht verändert werden



schraffiert: Agglutinationen durch Albuminzusatz verstärkt oder Auftreten neuer Agglutinationen

punktiert: Umwandlung der Reaktionsweise durch Albuminzusatz: Hämolyse in Agglutination, Hämolyse in Inaktivität

weiß: Reaktionen werden durch Albuminzusatz nicht verändert

Aus der Abbildung ist zu ersehen:

Der Prozentsatz der Gewebsextrakte, deren Reaktionen mit Erythrocyten durch Zugabe von Rinderalbumin verändert werden

können, ist bei Ca- und No-Extrakten fast gleich groß. Veränderlich sind 52% aller Ca-Extrakte und 62% aller No-Extrakte.

2. Vergleich der Beeinflußbarkeit von Ca- und No-Extrakten desselben Patienten durch Albuminzusatz

Von 29 Gewebspaaren werden die Reaktionen mit Erythrocyten durch Zusatz von Albumin:

verstärkt bei Ca- und No-Extrakten oder es treten neue Aggl. auf bei Ca-und No-Extr. bei . 12 Paaren

nicht verändert bei Ca- und No-Extrakten bei . 10 Paaren

verstärkt bei Ca- und bleiben gleich bei No-Extrakten bei . . . . . 1 Paar

verstärkt bei No- und bleiben gleich bei Ca-Extrakten bei . . . . . 3 Paaren

bei Ca-Extrakten wird die Reaktionsweise verändert (Hämolyse in Agglutination) bei . . . 1 Paar

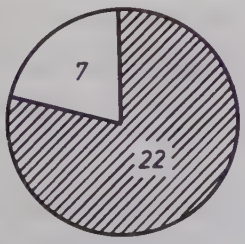
bei No-Extrakten wird die Reaktionsweise verändert (Hämolyse in Inaktivität) bei . . . . 2 Paaren

Ca- und No-Gewebsextrakte je eines Patienten sind durch Albuminzusatz in gleicher Weise beeinflußbar (beide werden verändert oder bleiben unverändert) bei . . . . 22 Gewebspaaren

Ca- und No-Extrakte je eines Patienten sind durch Albuminzusatz in verschiedener Weise beeinflußbar bei . 7 Gewebspaaren.

Abb. 11

Anzahl der Gewebspaare, bei denen Ca- und No-Extrakte durch Albuminzusatz gleich oder verschieden beeinflußbar sind



schraffiert: Ca- und No-Extrakte sind in gleicher Weise beeinflußbar

weiß: Ca- und No-Extrakte sind unterschiedlich beeinflußbar

Der größere Teil aller Gewebspaare (22 von 29 = 76%) zeigt gleiches Verhalten von Karzinom- und Normal-Gewebsextrakten auf Zusatz von Rinderalbumin.

3. Erwartete Agglutinationen werden bei Ca- und bei No-Gewebs=extrakten durch Albuminzusatz in gleicher Weise beeinflußt; ebenso die Unerwarteten Agglutinationen bei Ca- und bei No-Extrakten.

4. Ein Zusammenhang zwischen Eiweißgehalt von Ca- und No-Ge=websextrakten und der Beeinflußbarkeit der Reaktionen durch Zusatz von Rinderalbumin läßt sich nicht feststellen.
Die Verteilungskurve des Eiweißgehaltes von 15 durch Albumin=zusatz veränderlichen und 14 unveränderlichen Ca-Extrakten so=wie von 18 durch Albuminzusatz veränderlichen und 11 unverän=derlichen No-Extrakten entsprechen den Verteilungskurven für alle 29 Ca- und 29 No-Extrakte (vgl. Abb. 9).

VII. Vergleich der Reaktionsunterschiede zwischen Ca- und No-Gewebsextrakten vor und nach Albuminzusatz

Nach Zusatz von Albumin zeigen von 29 Gewebspaaren Ca- und No-Extrakte folgende Reaktionsweisen: (vgl. dazu Tab. 4)

Tabelle 11

Reaktion des Karzinom-Gewebes	gesunden Gewebes	Anzahl der Gewebspaare dieser Reaktionsweise
Agglutination	Agglutination	19 Gewebspaare
Hämolyse	Hämolyse	2 Gewebspaare
keine Reaktion	keine Reaktion	3 Gewebspaare
Agglutination	keine Reaktion	3 Gewebspaare
keine Reaktion	Hämolyse	2 Gewebspaare

1. Agglutinationsfähigkeit der Gewebsextrakte nach Albumin=zusatz

a) Durch Albuminzusatz wird der Prozentsatz der agglutinieren=den No-Gewebsextrakte erhöht, so daß fast gleich viel Ca- wie No-Extrakte Agglutinationsfähigkeit zeigen. Agglutination zei=gen:
ohne Albumin 72% aller Ca-Extr.; mit Albumin 76% aller Ca-Extr.
ohne Albumin 48% aller No-Extr.; mit Albumin 66% aller No-Extr.

b) Nach Albuminzusatz zeigt ein noch größerer Teil aller Gewebspaare gleiche Reaktionsweise bei Ca- und No-Extrakten als ohne Albuminzusatz. Gleiche Reaktionsweise zeigen:
ohne Albumin 62% aller Gewebspaare;
mit Albumin 82% aller Gewebspaare.

2. Agglutination von verschiedenen Erythrocyten-Arten des ABO-Systems durch Ca- und No-Extrakte nach Albuminzusatz

a) Auch nach Albuminzusatz agglutinieren Ca-Extrakte häufiger mehrere Erythrocyten-Arten zugleich als No-Extrakte.
Der Unterschied ist nach Albuminzusatz statistisch signifikant ($2\alpha = 0{,}05$).
Es agglutinieren nach Albuminzusatz:
nur eine Ery-Art des ABO-Systems . 7 Ca-Extr.; 13 No-Extr.
zwei verschiedene Ery-Arten . . . 4 Ca-Extr.; 3 No-Extr.
drei verschiedene Ery-Arten . . .11 Ca-Extr.; 3 No-Extr.

b) Wenn Ca- und No-Extrakt eines Patienten Agglutinationsfähigkeit aufweisen, so agglutinieren auch nach Albuminzusatz meistens beide Extrakte die gleichen Erythrocyten-Arten (ohne Albumin bei 92%, mit Albumin bei 100% der entsprechenden Paare).
Darüber hinaus ist bei etwa der Hälfte aller Gewebspaare die Agglutinationsfähigkeit des Ca-Extraktes noch auf weitere Ery-Arten ausgedehnt (ohne Albumin bei 38%; mit Albumin bei 53% aller entsprechenden Gewebspaare).

3. Vergleich der Häufigkeit und Stärke Erwarteter Agglutinationen bei Ca- und No-Extrakten vor und nach Albuminzusatz

a) Erwartete Agglutinationen zeigen auch nach Albuminzusatz die meisten aller agglutinierenden Ca- und No-Extrakte.
Es verursachen Erwartete Agglutinationen:
vor Albuminzusatz 85%;
nach Albuminzusatz 91% aller agglutinierenden Ca-Extrakte
vor Albuminzusatz 92%;
nach Albuminzusatz 84% aller agglutinierenden No-Extrakte.

b) Der Prozentsatz der Gewebsextrakte mit Erwarteten Agglutinationen ist auch nach Albuminzusatz bei Ca- und No-Extrakten

fast gleich groß (ca 91%, No 84% aller agglutinierenden Extrakte).

c) Wenn beide Gewebsextrakte eines Patienten Agglutinationsfähigkeit besitzen, so haben auch nach Albuminzusatz bei den meisten Gewebspaaren beide Extrakte Erwartete Agglutinationen (vor und nach Albuminzusatz bei 84% aller entsprechenden Paare).

d) Wenn beide Extrakte (Ca und No) eines Gewebspaares Erwartete Agglutinationen verursachen, so sind diese auch nach Albuminzusatz gleich häufig bei Ca- oder No-Extrakten stärker oder bei beiden gleich stark.
Unter 16 Gewebspaaren, bei denen beide Extrakte Erwartete Agglutinationen verursachen, sind die Erwarteten Agglutinationen:

bei Ca- stärker als dem No-Extrakt bei . . 5 Paaren
bei No- stärker als dem Ca-Extrakt bei . . 7 Paaren
bei beiden Extrakten gleich stark bei . . 4 Paaren

Auch nach Albuminzusatz bestehen keine Unterschiede zwischen Häufigkeit oder Stärke Erwarteter Agglutinationen bei Ca- und No-Extrakten.

4. Vergleich der Häufigkeit und Stärke Unerwarteter Agglutinationen bei Ca- und No-Gewebsextrakten vor und nach Albuminzusatz

a) Nach Albuminzusatz verursacht ein höherer Prozentsatz der Karzinom- und der Normalgewebsextrakte Unerwartete Agglutinationen als vorher. Es verursachen Unerwartete Agglutinationen:
vor Albuminzusatz 57%;
nach Albuminzusatz 72% aller agglutinierenden Ca-Extrakte
vor Albuminzusatz 7%;
nach Albuminzusatz 36% aller agglutinierenden No-Extrakte

b) Der Prozentsatz der Gewebsextrakte mit Unerwarteten Agglutinationen ist auch nach Albuminzusatz bei Ca-Extrakten höher als bei Normalgewebsextrakten (statistisch signifikant mit $2\alpha = 0{,}05$).

c) Unter den Gewebspaaren, bei denen beide Extrakte Agglutinationsfähigkeit besitzen, steigt durch Albuminzusatz der Pro-

zentsatz der Gewebspaare an, die Unerwartete Agglutinationen bei beiden Extrakten aufweisen. Es verursachen unter den entsprechenden Paaren:

ohne Albumin nur die Ca-Extrakte Unerwartete Aggl. bei 46%
sowohl Ca- wie No-Extrakte Unerwartete Aggl. bei 7%
nach Albumin nur die Ca-Extrakte Unerwartete Aggl. bei 36%
sowohl Ca- wie No-Extrakte Unerwartete Aggl. bei 36%

d) Auch nach Zusatz von Albumin sind die Agglutinationen von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe bei Ca-Extrakten häufiger als bei No-Extrakten. Es verursachen Agglutination von Ery der eigenen Blutgruppe:
ohne Albuminzusatz 42%;
nach Albuminzusatz 63% aller agglutinierenden Ca-Extrakte
ohne Albuminzusatz 7%;
nach Albuminzusatz 31% aller agglutinierenden No-Extrakte.
Der Unterschied ist nach Albuminzusatz signifikant ($2\alpha = 0{,}05$).

e) Nach Albuminzusatz haben 7 Gewebspaare bei beiden Extrakten Unerwartete Agglutinationen. Unter diesen sind die Unerwarteten Agglutinationen

bei Ca- stärker als den No-Extrakten bei . . 4 Paaren
bei No- stärker als den Ca-Extrakten bei . . 1 Paar
bei Ca- und No-Extrakten gleich stark bei . 2 Paaren

\+ + + + + + + +

Bei Zusatz von Albumin rufen sowohl Ca- als auch No-Gewebsextrakte vermehrt Unerwartete Agglutinationen hervor. Die Zunahme der Unerwarteten Agglutinationen ist bei den Normal-Extrakten relativ größer als bei den Ca-Extrakten. Dadurch wird der zahlenmäßige Unterschied an Unerwarteten Agglutinationen zwischen beiden Extrakten verringert.
Berücksichtigt man jedoch, daß unter den Gewebspaaren, bei denen beide Extrakte nach Albuminzusatz Unerwartete Agglutinationen hervorrufen, die Ca-Extrakte in über der Hälfte der Fälle stärker agglutinieren, so wird der ursprüngliche Unterschied fast wieder erreicht.

5. Reaktionsdifferenz zwischen Ca- und No-Gewebe eines Patienten nach Zusatz von Albumin

Nach der Einteilung in die drei Reaktionsdifferenzen (s.S.24, IV.) sind die Reaktionen unter 29 Gewebspaaren nach Albuminzusatz:

bei Ca- stärker als dem zugehörigen No-Extrakt bei . 41%
bei No- stärker als dem zugehörigen Ca-Extrakt bei . 17%
bei Ca- und No-Extrakt gleich stark bei 25%

Keine vergleichbaren Reaktionen haben 17% aller untersuchten Gewebspaare.

Der Prozentsatz der Gewebspaare, bei denen Ca- oder No-Extrakte stärkere Reaktionsfähigkeit besitzen als der zugehörige Gewebspartner, ist vor und nach Albuminzusatz fast gleich groß.

VIII. Hitzeinaktivierbarkeit der Agglutinine und Hämolysine

1. Agglutinine

Die Agglutinine in Ca- sowie in No-Gewebsextrakten ließen sich in gleicher Weise durch Hitzeeinwirkung (30 Min. bei 56°C) inaktivieren (vgl. hierzu Paralleldissertation).

Von 21 agglutinierenden Ca-Extrakten zeigten nach Erhitzen:
gar keine Agglutinationsfähigkeit mehr . . . 17 Extrakte
geschwächte Agglutinationsfähigkeit . . . . 4 Extrakte

Von 14 agglutinierenden No-Gewebsextrakten zeigten nach Erhitzen:
gar keine Agglutinationsfähigkeit mehr . . . 8 Extrakte
geschwächte Agglutinationsfähigkeit . . . . 6 Extrakte

Zugabe von Komplement (Rinderalbumin) zu den inaktivierten Extrakten stellte weder bei den Ca- noch bei den No-Gewebsextrakten die alte Aktivität wieder her.

2. Hämolysine

Zwei hämolysierende Karzinomextrakte zeigten nach Hitzeeinwirkung statt Hämolyse Agglutination von A,B und O-Erythrocyten.
Drei hämolysierende Normalgewebsextrakte zeigten nach Hitzeeinwirkung statt Hämolyse Inaktivität.

Zwei hämolysierende Normalgewebsextrakte hämolysierten auch nach Hitzeeinwirkung noch.
Die Zahl der untersuchten Extrakte, die Hämolysefähigkeit besitzen, ist zu gering, um Unterschiede in der Hitze-Inaktivierbarkeit zwischen Karzinom- und Normalgewebsextrakten feststellen zu können.

IX. Absorbierbarkeit der Agglutinine und Hämolysine durch Blutgruppensubstanz

Beim Versuch, die gegen A,B oder O-Erythrocyten gerichteten Agglutinine durch Zugabe von Blutgruppensubstanz A und B zu absorbieren, wurden diese sowohl bei den Ca-Extrakten wie auch den No-Extrakten in gleichem Maße spezifisch und unspezifisch absorbiert (vgl. hierzu Paralleldissertation).
Die Hämolysine ließen sich sowohl bei den Ca-Extrakten als auch bei den No-Extrakten in keinem Falle durch Zugabe von Blutgruppensubstanz A und B beeinflussen.

X. Reaktionsweisen von 3 Präcancerosen und ihren zugehörigen Normalgeweben

Wir untersuchten auch Gewebe dreier Patienten, die zur Karzinomprophylaxe operiert wurden: ein ulcus callosum, ein Rectum-Polyp und eine polyposis diffusa familiaris sowie die zugehörigen No-Gewebe. Dabei ergaben sich folgende Reaktionen:

erkranktes Gewebe		normales Gewebe	Gewebspaar
Erwartete Aggl.	=	Erwartete Aggl.	Rectum-Polyp
Erwartete Aggl. Erwartete Aggl.	>	Erwartete Aggl.	polyposis diff.fam.
Hämolyse		Erwartete Aggl. Unerwartete Aggl.	ulcus callosum

Die Agglutinationen erwiesen sich alle als hitzelabil und nicht beeinflußbar durch Albuminzusatz. Die Agglutinationen vom Rectum-Polypen und der Polyposis sowie ihrer zugehörigen No-Gewebe waren durch Blutgruppensubstanz spezifisch absorbierbar; die des Magen-Normalgewebes unspezifisch.

Die Hämolysefähigkeit des ulcus callosum wurde durch Albumin=
zusatz inaktiviert; nach Erhitzen traten statt Hämolyse Erwar=
tete und Unerwartete Agglutinationen auf.

Diskussion

GREEN, WIENER und PONDER beschreiben, daß hämagglutinierende Substanzen vermehrt in menschlichen und tierischen Karzinomgeweben oder ausschließlich in diesen vorkämen.
Auch wir fanden beim Vergleich der Karzinom- und Normalgewebsextrakte von 29 Patienten auf ihre Agglutinationsfähigkeit, daß bei einem Drittel der untersuchten Fälle (bei 10 von 29 Gewebspaaren) hämagglutinierende Substanzen vermehrt oder ausschließlich in den Karzinomgewebsextrakten vorhanden sind; während Normalgewebsextrakte nur in 7% (bei 4 von 29 Gewebspaaren) stärkere Agglutinationsfähigkeit als die zugehörigen Ca-Extrakte aufwiesen.
Bei gleichzeitiger Beachtung der Blutgruppeneigenschaft von Gewebe und Erythrocyten konnten wir feststellen, daß Erwartete Agglutinationen gleich häufig und in gleicher Stärke bei Karzinom wie Normalgewebsextrakten auftreten. Unerwartete Agglutinationen dagegen werden fast ausschließlich von Karzinomgeweben verursacht. Nach Zusatz von Albumin treten auch bei Normalgeweben vermehrt Unerwartete Agglutinationen auf, so daß der anfangs als qualitativ erscheinende Unterschied sich mehr als ein quantitativer darstellt. Bei den Karzinomextrakten werden die Unerwarteten Agglutinationen ebenfalls durch Albuminzusatz verstärkt: die Differenz der Häufigkeit Unterwarteter Agglutinationen durch Ca- und No-Gewebsextrakte wird zum Teil in eine Differenz der Agglutinationsstärke verwandelt.

H.N.GREEN bezieht das vermehrte Vorkommen von Hämagglutininen in Tumorgewebsextrakten in seine Karzinom-Entstehungstheorie ein. Er glaubt, ein gewebsspezifisches Antigen werde durch Mutation oder Verbindung mit einem Karzinogen so verändert, daß der Organismus Antikörper dagegen bilde. Durch Adaptation der veränderten Zelle an die Immun-Attacke des Körpers komme es zum allmählichen Verlust des gewebsspezifischen Antigens; damit schere die Zelle aus dem normalen immunologischen Regelkreis aus, der z.B. das Wachstum der Zelle steuere. Gleichzeitig mit dem Antigenverlust wird aber nach GREEN die latente Fähigkeit der Zelle, Antikörper zu produzieren, frei. Die Karzinomzelle könne nun gerade gegen die Antigene, die ihr ver-

loren gegangen sind, Antikörper bilden. Somit verhalte sich die Tumorzelle gegen ihre Umgebung immunologisch aggressiv.

Die Nebenerscheinungen und Spätfolgen der Karzinom-Erkrankung wie Metastasierung, Tumoranämie und Kachexie könnten so durch die Aggression des Tumors erklärt werden. Als Hinweis, daß es sich bei dem Agglutinin um einen echten Antikörper handele, der im Tumor gebildet werde, gibt GREEN folgende Beobachtungen an:
Intra-tumorale oder auch an anderen Stellen erfolgte Injektion von Erythrocyten konnten den Gehalt an agglutinierenden Substanzen im Tumor weit über den der Milz und anderer Gewebe verstärken. Bei Karzinomkranken konnte GREEN vermehrt einen positiven Coombs-Test (direkten und indirekten) feststellen.
Die von uns beobachtete Vermehrung Unerwarteter Agglutinationen bei Ca-Gewebsextrakten (statistisch signifikant; $2\alpha = 0{,}01$) läßt sich zwanglos in die Hypothese von GREEN einbauen. Der Verlust eines Antigens - in unserem Falle vielleicht der wiederholt beschriebene Verlust an Blutgruppensubstanz des Gewebes - würde die Ca-Zelle befähigen, gegen das umgebende gesunde Gewebe Antikörper zu produzieren.
Inwieweit es sich bei den von uns gefundenen Agglutininen in Karzinom- und Normalgeweben um Antikörper im Sinne von GREENs Hypothese handelt oder um Substanzen, die normalerweise im Gewebe vorhanden sind und durch veränderten Stoffwechsel im Karzinomgewebe angereichert werden, wäre durch weitere Untersuchungen zu klären. Die von uns beobachtete Hämolysefähigkeit von Magengewebsextrakten trat zu selten auf, um einen sicheren Vergleich zwischen Karzinom- und Normalgewebsextrakten anstellen zu können.

Zusammenfassung

Wir verglichen Extrakte aus Karzinom- und Normalgeweben von 29 Patienten auf ihre Agglutinations- oder Hämolysefähigkeit gegen menschliche Erythrocyten der Blutgruppe A,B und O. Karzinom- und Normalgewebe wurden vom Operationspräparat desselben Menschen entnommen; so konnten auch Reaktionen des gesunden und erkrankten Gewebes vom gleichen Organ desselben Patienten miteinander verglichen werden. Untersucht wurden 25 Karzinome des Intestinaltraktes, ein Hypernephrom, ein Gallenblasen-, ein Lungen- und ein Penis-Karzinom sowie die zugehörigen Normalgewebe.

Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1. Karzinomgewebsextrakte zeigen häufiger Agglutinationsfähigkeit als Normalgewebsextrakte (Ca in 72%, No in 48% der Fälle; statistisch nicht signifikant). Die Agglutinationsfähigkeit des Karzinomgewebes erstreckt sich häufig auf mehrere Erythrocytenarten des ABO-Systems zugleich; Normalgewebsextrakte dagegen agglutinieren meistens nur eine Erythrocytenart (nicht signifikant). Erwartete Agglutinationen (Definition s. method. Teil) kommen bei Ca- und No-Extrakten gleich häufig vor. Unerwartete Agglutinationen treten bei Karzinomextrakten häufiger auf (signifikant; $2\alpha = 0{,}01$) als bei No-Extrakten. Agglutinationen von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe werden fast nur von Karzinomextrakten verursacht (nicht signifikant).
2. Beim Vergleich von Karzinom- und Normalextrakten jeweils eines Patienten ergibt sich:
   Bei 62% aller Gewebspaare zeigen Karzinom- und Normalgewebe gleiche Reaktionsweise gegenüber Erythrocyten (Agglutination, Hämolyse, Inaktivität). Meistens agglutinieren beide Extrakte eines Gewebspaares die gleichen Erythrocytenarten des ABO-Systems. Karzinomgewebsextrakte agglutinieren darüber hinaus häufig noch weitere Erythrocytenarten. Die durch beide Extrakte eines Patienten hervorgerufenen Agglutinationen sind zum größten Teil Erwartete; Unerwartete Agglutinationen werden fast nur durch die Karzinomextrakte der Gewebspaare verursacht.

Bei gleichzeitiger Berücksichtigung aller Gesichtspunkte zeigt etwa ein Drittel aller untersuchten Ca-Gewebsextrakte stärkere Reaktionen mit menschlichen Erythrocyten als der zugehörige Normalgewebsextrakt.

3. Albuminzusatz verstärkt die Agglutinationsfähigkeit sowohl der Ca- als auch der No-Gewebsextrakte in gleichem Maße. Nach Albuminzusatz agglutinieren Ca-Extrakte signifikant häufiger ($2\alpha = 0{,}05$) mehrere Erythrocytenarten zugleich als No-Extrakte. Auch nach Albuminzusatz ist der Prozentsatz der Unerwarteten Agglutinationen bei Ca-Extrakten signifikant höher ($2\alpha = 0{,}05$) als bei No-Gewebsextrakten. Nach Albuminzusatz sind die Agglutinationen von Erythrocyten der eigenen Blutgruppe bei Ca-Extrakten signifikant häufiger ($2\alpha = 0{,}05$) als bei No-Extrakten.
4. Die Hämagglutinine in Karzinom- und Normalgeweben lassen sich beide durch Erhitzen auf $56^{\circ}C$ für 30 Min inaktivieren und durch Zusatz von Blutgruppensubstanz A und B zum Teil spezifisch, zum Teil unspezifisch absorbieren.
5. Hämolyse wird nur durch Magengewebsextrakte verursacht. Wegen der geringen Zahl hämolysierender Gewebe kann kein diesbezüglicher Vergleich zwischen Ca- und No-Extrakten angestellt werden.
6. Diskussion unserer Versuchsergebnisse unter Beachtung der Karzinom-Entstehungs-Theorie von H.N.GREEN.

LITERATURANGABE

1. ADELSBERGER, L.; ZIMMERMANN, H.M.
Acta Union Intern. contra Cancrum 15 : 480 (1959)
2. ADELSBERGER, L.; ZIMMERMANN, H.M.
Transactions New York Academy Sciences 23 : 148 (1960)
3. ADELSBERGER, L. ; BECKER, N.H.
Laboratory Investigation 14 : 40 (1965)
4. BALDWIN, R.W.
British Journal of Cancer 9 : 646 (1955)
5. BERGENHEM, B.; FAHRAEUS, R.
Zeitschrift ges. experimentelle Medizin 97 : 555 (1936)
6. BRÜCKMANN, G.; WERTHEIMER, E.
British Journal exper. Pathologie 26 : 217 (1945)
7. COWAN, W.K.
British Journal of Cancer 16 : 535 (1962)
8. DAVIDSON, J. et al.
Arch. Path. (Chicago) 81 : 381 (1966)
9. FRIEDELL, G.H.; SHERMANN, J.D. et al.
Archives of Pathology 70 : 363 (1960)
10. GODDARD, E.D.; ALEXANDER, A.E.
Biochemical Journal 47 : 331 (1950)
11. GREEN, H.N.
British Medical Journal 2 : 1376 (1954)
12. GREEN, H.N.; WAKEFIELD, J.; LITTLEWOOD, G.
British Medical Journal 2 : 779 (1957)
13. GREEN, H.N.
Annals New York Academic Science 68 : 268 (1957)
14. GREEN, H.N.; WILSON, R.
Nature (London) 182 : 1054 (1958)
15. GREEN, H.N.
International Arch. of Allergy 13 : 213 (1958)
16. GREEN, H.N.
Ciba Foundation, Carcinogenesis : 131 (1959)
17. GREEN, H.N.
Acta Union Intern. Cancer 17 : 215 (1961)
18. GREENFIELD, R.E. et al.
Journal Nat. Cancer Institute 21 : 1099 (1958)

19. GROSS, L
Proceed. Society Exp. Biology and Medicine 65 : 292 (1947)
20. GROSS, L.
Proceed. Soc. Experim. Biology and Medicine 67 : 341 (1948)
21. GROSS, L.
Journal Immunology 59 : 173 (1948)
22. GROSS, L.
Proceed. Soc. Exp. Biology and Med. 70 : 656 (1949)
23. GRUNKE, W.
Lehrbuch der Hämatologie, Jena (1966)
24. HALLAUER, C.; KRONAUER, G.
Archiv gesamte Virusforschung 11 : 754 (1962)
25. HYMAN, G.A.
Blood 9 : 911 (1954)
26. HYMAN, G.A.; HARVEY, J.E.
American Journal Medicine 19 : 35 (1955)
27. KLEIN, A.
Wiener klinische Wochenschrift 52 : 1309 (1901)
28. KORSCHUN, S.; MORGENROTH, J.
Berliner klin. Wochenzeitschrift 39 : 870 (1902)
29. KULLMANN
Zeitschrift für klin. Medizin 53 : 293 (1904)
30. LASER, H.; FRIEDMANN, E.
Nature (London) 156 : 507 (1945)
31. LASER, H.
Nature (London) 157 : 301 (1946)
32. LASER, H.
Nature (London) 161 : 566 (1948)
33. LASER, H.
Journal of Physiology 110 : 338 (1949)
34. LEROY, E.P.; SPURRIERR, W.
Blood 10 : 912 (1955)
35. Mc. ELROY, O. et al.
Science 115 : 39 (1952)
36. MAEGRAITH, B.G. et al.
British Journal Experim. Pathology 24 : 58 (1943)
37. MAEGRAITH, B.G. et al.
Lancet 1 : 573 (1943)

38. METCHNIKOFF, E.
Annales de l'Institute Pasteur 10 : 737 (1899)
39. MICHELI, F.; DONATI, M.
Riforma med. 19 : 1037 (1903)
40. MORTON, J.D.; TOPP, A.R.
Biochemical Journal 47 : 327 (1950)
41. PANZACCHI, U.G.
Riforma med. 18 : 592 (1902)
42. PIROFSKY, B.
Journal Lab. and Clin. Medicine 48 : 745 (1956)
43. PIROFSKY, B.
Blood 12 : 620 (1957)
44. PONDER, E.
British Journal Experim. Pathology 2 : 34 (1921)
45. PONDER, E.
Journal General Physiology 27 : 483 (1944)
46. PONDER, E.
Journal General Physiology 34 : 551 (1951)
47. PONDER, E.; NESMITH, J.
Cancer Research 12 : 104 (1952)
48. PONDER, E.; PONDER, R.V.
Nature (London) 184 : 819 (1959)
49. PONDER, E.; PONDER, R.V.
Nature (London) 189 : 643 (1961)
50. PONDER, E. et al.
Nature (London) 204 : 995 (1964)
51. PRICE, V.E.; GREENFIELD, R.E.
Advances in Cancer Research 5 : 199 (1958)
52. PROKOP, O.; UHLENBRUCK, G.
Lehrbuch der menschl.Blut- und Serumgruppen, Leipzig 1963
53. REYNOLDS, M.D.; FRIEDELL, G.H.
Proceed. Soc. Experim. Biol. and Medicine 104 : 798 (1963)
54. SALAMAN, M.H.
British Journal of Cancer 2 : 195 (1948)
55. SCHATTEN, E.W.; MANTEL, N.
Cancer Research 18 : 274 (1958)
56. SCHEIFFARTH, F.
Immunhämatologie, Fortschritte der Immunitätsforschung 3,
Darmstadt 1961

57. SCHMIDT, H.
Fortschritte der Serologie, Steinkopf Darmstadt 1955
58. SCHUBOTHE, H.
Serologie und klinische Bedeutung der Autohämantikörper
Bibliotheca Hämatologica, Basel 8 : (1958)
59. SHEETS, R.F. et al.
Journal of Clinical Investigation 33 : 179 (1954)
60. SHERMANN, J.D. et al.
Blood 15 : 130 (1960)
61. SINGER, K.
American Journal Medical Science 199 : 466 (1940)
62. SOHIER, W.D. et al.
Cancer Research 17 : 767 (1957)
63. TARASSEVITCH, L.
Annales de l'Institute Pasteur 127 : (1902)
64. TYLER, D.B.
Proceed. Soc. Experim. Biology and Medicine 72 : 491 (1949)
65. TYLER, D.B.
American Journal of Physiology 164 : 467 (1951)
66. ULTMANN, J.E.
Cancer Research 18 : 959 (1958)
67. WEIL, R.
Journal Medical Research 16 : 286 (1907)
68. WEIL, R.
Journal Medical Research 19 : 281 (1908)
69. WIENER, A.S. et al.
Journal Immunology 71 : 58 (1953)

Lebenslauf

Am 11. März 1944 wurde ich, Karl Ludwig Vollbrecht, als Sohn des damals in Stettin ansässigen Diplomvolkswirtes Georg Vollbrecht und seiner Ehefrau Antonie Vollbrecht, geb. Kasten, in Karolinenhorst Krs. Greifenhagen geboren, wohin meine Eltern während des Krieges evakuiert waren.
Als Vertriebene nahmen wir dann im Oktober 1945 in Wedel/Holstein unseren Wohnsitz. Von 1950 bis 1952 besuchte ich dort die Volksschule. 1952 zogen meine Eltern nach Hamburg-Altona, wo ich zunächst weiter die Volksschule und anschließend ab 1954 das humanistische Gymnasium Christianeum besuchte. 1957 verlegten meine Eltern ihren Wohnsitz nach Düsseldorf. Da sich dort keine geeignete Schule mit entsprechendem Lehrplan fand, wurde ich auf ein Internat, das Landschulheim am Solling in Holzminden, geschickt, wo ich Ostern 1963 das Abiturientenexamen bestanden habe.
Im Wintersemester 1963 begann ich mit dem Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg. Nach dem zweiten Semester legte ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, nach dem fünften Semester die ärztliche Vorprüfung.
1969 beendete ich nach elf Semestern das Studium mit dem Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Herren Professoren und Dozenten:
Beckmann, Berendes, Bommer, Buchholz, Dimroth, Dölle, Drawert, Exner, Friedrichs, Ganz, Gedigk, Gollenhofen, Graul, Hamm, Hensel, Heuser, Hildebrandt, Jacob, Karlson, Knauff, Lang, Linneweh, Löhr, Lübbers, Mahr, Mann, Martini, Marx, Mattes, du Mesnil de Rochemont, Neubauer, Petry, Pots, Rodeck, Rohen, Salfeld, Schleyer, Schmid, Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Spiegelberg, Straub, Streicher, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle, Zilliken.